

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PCT/EP 00/02513

09/937723

EPPO / 8513



PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

RECD 27 JUN 2000

EPPO

PCT

Die JENAPHARM GmbH & Co KG in Jena/Deutschland hat eine Patentanmeldung  
unter der Bezeichnung

"Equileninderivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese  
Verbindungen enthaltende Arzneimittel"

am 30. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen  
Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole  
C 07 J und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 16. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Jerofsky

Aktenzeichen: 199 15 576.3

**Equileninderivate, Verfahren zu deren Herstellung und  
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

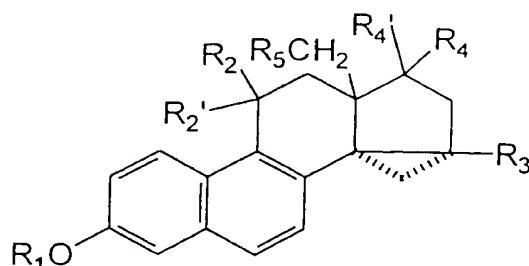
5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Equileninderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

10 Equilenin selbst ist ein estrogenes Steroid, welches aus dem Harn trächtiger Stuten gewinnbar ist.

15 Die erfindungsgemäßen neuen Equileninderivate weisen eine Sauerstofffunktion am C-Atom 11 und eine  $\alpha$ -ständige Methylenbrücke zwischen den C-Atomen 14 und 15 auf. Equileninderivate mit einer Sauerstofffunktion am C-Atom 11 sind bekannt. So wurde racemischer 11-Oxo-equileninmethylether durch Totalsynthese erhalten (Tetrahedron Lett. 2763 (1967); Aust. J. Chem. 23, 547 (1970); J. Org. Chem. 39, 2193 (1974)). Auf totalsynthetischem Weg war auch racemische 11-Oxo-3-methoxy-estra-1,3,5(10),6,8,14-hexaen- $17\beta$ -yl carbonsäure zugänglich (Tetrahedron Lett. 479(1968)).  
20 25 30  
14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -überbrückte Equileninderivate mit einer 11-Sauerstofffunktion wurden partialsynthetisch erhalten. Die Einführung der 11-Sauerstofffunktion in das Molekül erfolgte mit Cer-IV-ammoniumnitrat (Tetrahedron Lett. 35, 8599(1994)). Equileninderivate mit einer  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständigen Methylenbrücke zwischen den C-Atomen 14 und 15 wurden ebenfalls partialsynthetisch hergestellt, wobei der B-Ring mit Dichlordicyano-benzochinon (DDQ) dehydriert wurde (Tetrahedron Lett. 35, 2329(1994)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Equileninderivate sowie ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß Equileninderivate der allgemeinen Formel I



( I )

5 geschaffen werden,

in der

10  $R_1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkyl- oder eine  $C_1$ - bis  $C_5$ -Acylgruppe oder eine Benzoylgruppe bedeutet,

$R_2$  ein Wasserstoffatom und  $R_2'$  ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, eine Hydroxygruppe oder eine  $C_1$ - bis  $C_5$ -Acyloxygruppe darstellt

15 oder  $R_2$  und  $R_2'$  zusammen eine Oxogruppe darstellen,

$R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

20  $R_4$  ein Wasserstoffatom und  $R_4'$  eine Hydroxygruppe oder eine  $C_1$ - bis  $C_{11}$ -Acyloxygruppe darstellt oder  $R_4$  und  $R_4'$  zusammen eine Oxogruppe, eine Methylengruppe, eine Halogenmethylengruppe oder eine Dihalogenmethylengruppe darstellen und

25  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, wenn  $R_5$  ein Wasserstoffatom ist.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Equileninderivate sind beispielsweise

14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol,

11 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat,

10 11 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-propionat,

3,11 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 $\beta$ -yl-decanoat,

3,11 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on,

20 3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diyl-diacetat,

15 $\beta$ -Methyl-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol,

25 3,17 $\beta$ -Dihydroxy-11 $\beta$ -fluor-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen,

30 3,17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-1,3,5(10),6,8-pentaen-11-on,

3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diyl-diacetat,

35 3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-11-oxo-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 $\alpha$ -yl-acetat,

11 $\beta$ -Hydroxy-17,17-difluormethylen-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-3-benzoat und

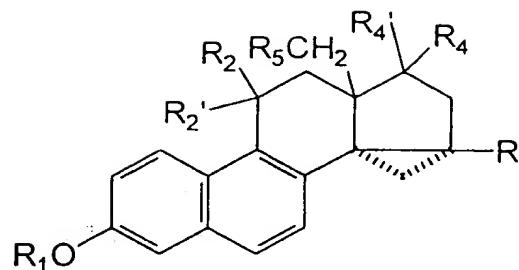
5 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ ,17,17-Bis-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 $\alpha$ -diol.

Die erfindungsgemäßen Equileninderivate sind neu. Sie wurden bisher weder hergestellt noch wurden ihre Eigenschaften beschrieben.

10 Die erfindungsgemäßen Equileninderivate weisen antioxidative Aktivität bei geringer systemischer hormoneller Wirkung auf. Die antioxidative Wirkung wurde unter anderem durch Hemmung der Eisen-II-katalysierten Lipidperoxidation in synaptosomalen Membranfraktionen der Ratte, Hemmung der Kupfer-II-sulfat - induzierten LDL-Cholesterol-Oxidation und Hemmung der Xanthinoxidase sowie verschiedener anderer Monooxygenasen bestimmt. Auf systemische estrogene Wirkung wurde im Allen-Doisy - Test an der Ratte geprüft. Das gemessene Wirkungsspektrum der erfindungsgemäßen Equileninderivate bietet Möglichkeiten für eine therapeutische Anwendung in all jenen Fällen, in denen Sauerstoffradikale in ursächlichem Zusammenhang mit Erkrankungen von Organen oder Geweben stehen. Ein bevorzugtes Anwendungsfeld ist hierbei die Geroprophylaxe bei Frauen und - bedingt durch die geringe feminisierende Wirkung der Verbindungen - auch bei Männern.

25 Hierbei können die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl oral als auch parenteral verabreicht werden. Bei der oralen Applikation sind Prodrugs in Form von Carbonsäure-estern besonders vorteilhaft, da sie langanhaltend gleichbleibende Wirkstoffspiegel ermöglichen.

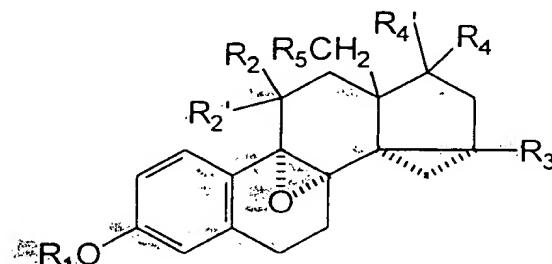
30 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Equileninderivate der allgemeinen Formel I



( I ),

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$  und  $R_5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



( II )

10

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$  und  $R_5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

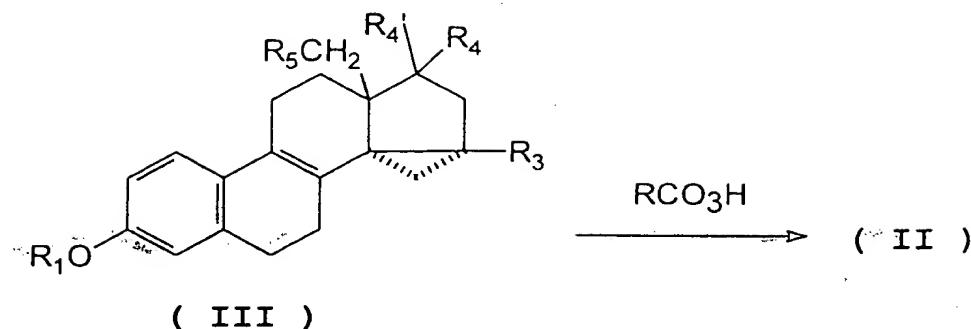
mit Diphosphortetraiodid in Gegenwart von Pyridin zur Reaktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I umsetzt.

Es ist bekannt, daß Diphosphortetraiodid mit Epoxiden und Alkoholen reagiert. So können Epoxide mit Diphosphortetraiodid zu Olefinen reduziert werden (Synthesis 905 (1978); Nouv. J. Chem. 3, 745 (1979)). Alkohole reagieren mit Diphosphortetraiodid unter Bildung von Iodiden (Tetrahedron Letters 1801(1979); JCS Chem. Commun. 229

(1983)) oder unter Eliminierung zu Olefinen (Helv. Chim. Acta 11,106 (1928)) oder zu Kumulenen (Ber. 71, 1899 (1938); ibid. 85, 386 (1952); ibid. 87, 598 (1954); JCS Chem. Commun. 885 (1975)). Das erfindungsgemäße Verfahren  
5 zeichnet sich dadurch aus, daß die Einwirkung von Diphosphortetraiodid auf Verbindungen der allgemeinen Formel II zur Eliminierung der 8,9-Oxidogruppe und gleichzeitig zur Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 führt. Damit wird die Herstellung der  
10 erfindungsgemäßen Equileninderivate der allgemeinen Formel I aus Verbindungen der allgemeinen Formel II in einem Schritt möglich und eine zusätzliche Reaktionsstufe zur Einführung der 6,7-Doppelbindung (Tetrahedron Letters 35, 2329 (1994)) umgangen. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich weiterhin dadurch aus, daß - sofern man  
Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R<sub>2</sub> Wasserstoff und R<sub>2'</sub> eine Hydroxygruppe bedeutet, zum Einsatz  
bringt - weder eine Eliminierung der ungeschützten  
Hydroxygruppe zum betreffenden Olefin noch eine Substitution  
20 der Hydroxygruppe durch Iod erfolgt. Der Verlauf und die hohe Selektivität des erfindungsgemäßen Verfahrens sind überraschend und waren vom Fachmann nicht vorhersehbar.

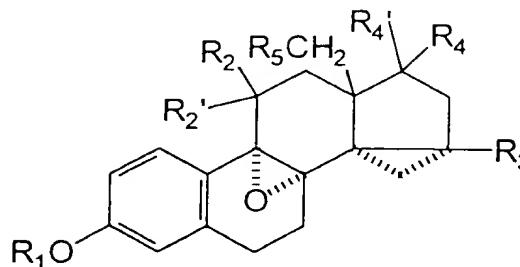
25 Verbindungen der allgemeinen Formel II sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> bis R<sub>5</sub>, die unter Verbindung II genannten Bedeutungen zukommen, zugänglich, indem man diese mit überschüssiger Peroxycarbonäsäure behandelt.

30



Die erfundungsgemäß erhaltenen Equileninderivate können gegebenenfalls nach an sich bekannten Methoden weiter strukturell abgewandelt werden. So ist es beispielsweise möglich, Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2'</sub> eine α-Hydroxygruppe und R<sub>2</sub> einen β-Wasserstoff bedeutet, in an sich bekannter Weise einer Oxidation mit aktiviertem Dimethylsulfoxid zu unterziehen, wobei die entsprechenden 11-Oxoverbindungen entstehen, deren Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid die entsprechenden 11β-Hydroxyderivate ergibt. Alternativ führt die Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2'</sub> eine α-Hydroxygruppe und R<sub>2</sub> einen β-Wasserstoff bedeutet, mit Diethylamino-schwefeltrifluorid (DAST) zu Verbindungen mit einer 11β-Fluorgruppe. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> einen C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>-Alkylrest darstellt, sind in an sich bekannter Weise mit Bortribromid oder Diisobutylaluminiumhydrid in die freien Phenole überführbar. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4'</sub> eine α-Hydroxygruppe und R<sub>4</sub> einen β-Wasserstoff darstellt, können in an sich bekannter Weise mit aktiviertem Dimethylsulfoxid oxidiert werden, wobei die entsprechenden 17-Oxosteroide entstehen, deren Reduktion mit Boran oder Oxazaborolidinen die entsprechenden 17β-Hydroxyverbindungen ergibt.

Die Cyclopropano-Steroide der allgemeinen Formel II



( II )

in der

5

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>-Alkyl- oder eine C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>-Acylgruppe oder eine Benzoylgruppe bedeutet,

10

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>2'</sub> ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, eine Hydroxygruppe oder eine C<sub>1</sub>- bis C<sub>5</sub>-Acyloxygruppe darstellt oder R<sub>2</sub> und R<sub>2'</sub> zusammen eine Oxogruppe darstellen,

15

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

20

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>4'</sub> eine Hydroxygruppe oder eine C<sub>1</sub>- bis C<sub>11</sub>-Acyloxygruppe darstellt oder R<sub>4</sub> und R<sub>4'</sub> zusammen eine Oxogruppe, eine Methylengruppe, eine Halogenmethylengruppe oder eine Dihalogenmethylengruppe darstellen und

25 R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist, sind neu und bisher nicht beschrieben worden.

Besonders bevorzugt sind hierbei die folgenden beispielhaft genannten Cyclopropano-Steroide.

3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -ol,

30

3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-acetat,

5 3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-propionat,

14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\alpha$ -diyl-diacetat,

10 3-Methoxy-15 $\beta$ -methyl-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol,

11 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-acetat,

3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diyl-diacetat und

20 3-Methoxy- 11 $\alpha$ -hydroxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl-acetat.

Diese Verbindungen stellen neue Zwischenprodukte zu den erfindungsgemäßen Equileninderivaten dar und sind somit ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneimittel zur oralen, transdermalen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung  
30 der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter

Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

10

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylenpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden.

20

Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

25

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

30

Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxy-

methylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

5

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

10

Transdermale Applikationsformen können beispielsweise aus wirkstoffhaltigen Pflastern bestehen. Derartige Systeme sind bekannt.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

20

#### Beispiel 1

11 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-acetat  
aus 3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-17 $\alpha$ -yl-acetat.

25

Eine Lösung aus dem Steroid-tetraen (3,5 g) in Dichlormethan (120 ml) wird bei Raumtemperatur mit Peroxyessigsäure (32 %ig, 5,5 ml) versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Danach behandelt man die Lösung nacheinander mit wäßriger Natriumthiosulfatlösung (20 %ig), gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Den Rückstand unterwirft man einer Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat

30

35

3:2 v/v). Umkristallisation aus Aceton / n-Hexan ergibt die Titelverbindung.

Fp. 159-162,5°C

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ): 7,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, H-1), 6,79 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, H-2), 6,65 (d,  $J = 2,8$  Hz, H-4), 4,93 (q,  $J = 7,9$  Hz, H-11), 4,78 (d,  $J = 5,9$  Hz, H-17), 3,80 (s, -OCH<sub>3</sub>), 2,03 (s, -OOC-CH<sub>3</sub>), 1,11 (dd,  $J = 5,4, 3,2$  Hz, 14,15-CH<sub>2</sub>-), 0,88 (s, H-18), 0,69 (ddd,  $J = 6,6, 5,4, 1,7$  Hz, 14,15-CH<sub>2</sub>-).

10 MS (m/z): 354 (M<sup>+</sup>), 336, 294, 277, 261.

### Beispiel 2

3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diyl-diacetat  
aus 11 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-acetat.

20 Zu einer Lösung des 11 $\alpha$ -Hydroxysteroids (0,4 g) in Pyridin (4 ml) gibt man bei Raumtemperatur Acetanhydrid (4 ml) und Dimethylaminopyridin (0,04 g). Man röhrt das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur und gießt dann in Eiswasser. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Durch Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat 7:3 v/v) erhält man die Titelverbindung.

30 Fp. 151-154°C

1  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ): 7,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, H-1), 6,79 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, H-2), 6,65 (d,  $J = 2,8$  Hz, H-4), 4,93 (q,  $J = 7,9$  Hz, H-11), 4,78 (d,  $J = 5,9$  Hz, H-17), 3,80 (s, -OCH<sub>3</sub>), 2,03 (s, -OOC-CH<sub>3</sub>), 1,11 (dd,  $J = 5,4, 3,2$  Hz, 14,15-CH<sub>2</sub>-), 0,88 (s, H-18), 0,69 (ddd,  $J = 6,6, 5,4, 1,7$  Hz, 14,15-CH<sub>2</sub>-).

MS (m/z) : 354 (M<sup>+</sup>), 336, 294, 277, 261.

Beispiel 3

5      3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diyl-diacetat  
aus 3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diyl-diacetat

10     Zu einer gerührten Suspension von Diphosphortetraiodid 0,14 g) in Chloroform (2,4 ml) wird unter Argonschutz und bei Raumtemperatur eine Lösung, bestehend aus dem Steroiddiacetat (0,1 g) Chloroform (2,4 ml) und Pyridin (0,24 ml) zugetropft. Anschließend wird 13 Stunden unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man gibt Wasser zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Chloroform erschöpfend nach. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Salzsäure (1 N), Wasser, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Den Rückstand unterwirft man der Flashchromatographie, wobei die Titelverbindung als Schaum erhalten wird.

25     <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) : 7,66 (d, J = 8,8 Hz, H-6,7), 7,58 (d, J = 9,5 Hz, H-1), 7,17 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, H-2), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, H-4), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, H-6,7), 6,78 (q, J = 8,1 Hz, H-11), 4,98 (d, J = 6,1 Hz, H-17), 3,92 (s, -OCH<sub>3</sub>), 2,11 (s, -OOC-CH<sub>3</sub>), 2,09 (s, -OOC-CH<sub>3</sub>), 1,46 (dd, J = 4,9, 3,2 Hz, 14,15-CH<sub>2</sub>-), 0,97 (s, H-18) 0,57 (ddd, J = 8,2, 4,9, 1,7 Hz, 14,15-CH<sub>2</sub>-).

MS (m/z) : 394 (M<sup>+</sup>), 334, 274, 259.

Beispiel 4

11 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-  
1,3,5(10),6,8-pentaen-17 $\alpha$ -yl-acetat  
aus 11 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-  
estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-acetat.

5

Analog zu Beispiel 3 wird die 11-Hydroxyverbindung mit Diphosphortetraiodid behandelt, wobei man die amorphe Titelverbindung erhält.

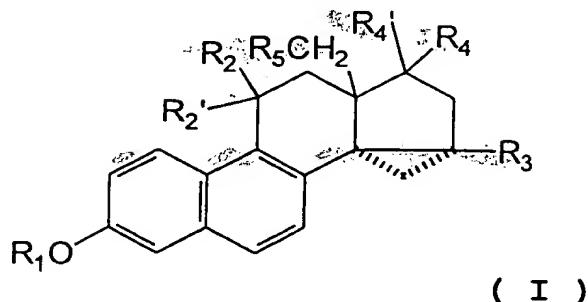
10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 1 TMS): 8,26 (d,  $J = 9,4$  Hz, H-1), 7,62 (d,  $J = 8,3$  Hz, H-6,7), 7,22 (dd,  $J = 9,4, 2,7$  Hz, H-2), 7,12 (d,  $J = 2,7$  Hz, H-4), 6,83 (d,  $J = 8,3$  Hz, H-6,7), 5,68 (q,  $J = 7,7$  Hz, H-1 1), 4,99 (d,  $J = 6,3$  Hz, H-17), 3,92 (s, -OCH<sub>3</sub>), 2,10 (s, -OOC-CH<sub>3</sub>), 0,93 (s, H-18), 0,57 (ddd,  $J = 7,6, 4,8, 1,6$  Hz, 14,15-CH<sub>2</sub>-).  
 $\text{MS}$  ( $m/z$ ): 370 ( $M^+$ ), 353, 310, 292, 277, 267.

## Patentansprüche

## 1. Equileninderivate der allgemeinen Formel I

5



in der

10

$R_1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkyl- oder  
eine  $C_1$ - bis  $C_5$ -Acylgruppe oder eine Benzoylgruppe  
bedeutet,

15

$R_2$  ein Wasserstoffatom und  $R_2'$  ein Wasserstoffatom,  
ein Fluoratom, eine Hydroxygruppe oder eine  $C_1$ - bis  
 $C_5$ -Acyloxygruppe darstellt  
oder  $R_2$  und  $R_2'$  zusammen eine Oxogruppe darstellen,

20

$R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe dar-  
stellt,

25

$R_4$  ein Wasserstoffatom und  $R_4'$  eine Hydroxygruppe oder  
eine  $C_1$ - bis  $C_{11}$ -Acyloxygruppe darstellt  
oder  $R_4$  und  $R_4'$  zusammen eine Oxogruppe, eine Methy-  
lengruppe, eine Halogenmethylengruppe oder eine Diha-  
logenmethylengruppe darstellen und

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

2. Equileninderivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom ist.
3. Equileninderivate gemäß Anspruch 1, nämlich  
5      14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol,
- 10      11 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat,
- 11 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-propionat,
- 3,11 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 $\beta$ -yl-decanoat,
- 3,11 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on,  
20      3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diyl-diacetat,
- 15 $\beta$ -Methyl-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen -3,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol,  
25      3,17 $\beta$ -Dihydroxy-11 $\beta$ -fluor-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen,
- 30      3,17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-1,3,5(10),6,8-pentaen-11-on,  
3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diyl-diacetat,  
35

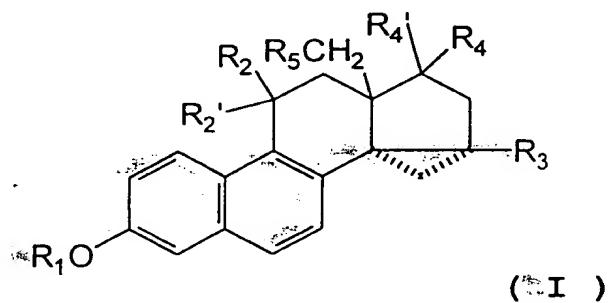
3-Methoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-11-oxo-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 $\alpha$ -yl-acetat,

11 $\beta$ -Hydroxy-17,17-difluormethylen-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-3-benzoat und

14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ ,17,17-Bis-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 $\alpha$ -diol.

10

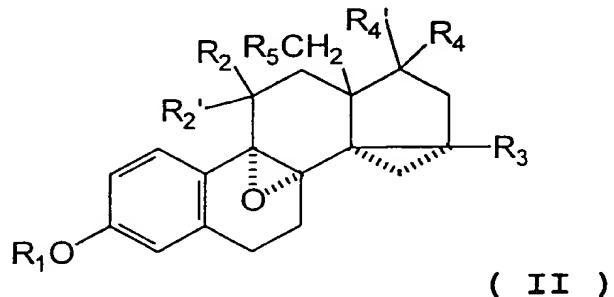
4. Verfahren zur Herstellung von Equileninderivaten der allgemeinen Formel I



15

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2'</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub> und R<sub>5</sub> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



20

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$  und  $R_5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

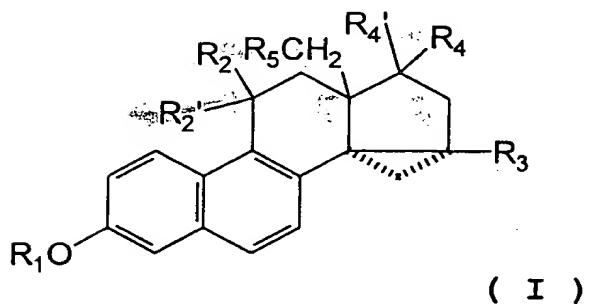
mit Diphosphortetraiodid in Gegenwart von Pyridin zur Reaktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 umsetzt.

5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung gemäß Anspruch 1.

10

## Zusammenfassung

5 Beschrieben sind neue Equileninderivate der allgemeinen  
Formel 1



10 sowie Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindun-

gen enthaltende Arzneimittel.

Die neuen Verbindungen weisen estrogene Wirksamkeit auf  
und sind in der Hormontherapie bei Frauen und Männern  
einsetzbar.